

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和8年4月24日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 早稲田大学
職 名 教授
研究代表者 合田 亘人

下記のとおり令和8年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:24007)

1. 共同研究課題名	肝臓由来のニューレグリン1を標的とした新しい糖尿病治療法の開発		
2. 共同研究目的	本研究では、ニューレグリン1を標的とした膵β細胞の増殖活性化に基づく2型糖尿病に対する新しい治療戦略の確立を目指す。具体的には、将来のヒト臨床応用にも耐えうるニューレグリン1を標的とした抗体類似タンパク質医薬品の開発に取り組む。本研究によって、ニューレグリン1およびニューレグリン1を標的とした抗体類似タンパク質医薬品がヒト膵β細胞の細胞増殖活性化能を示すことが明らかになれば、ニューレグリン1は既存の治療薬とは異なる作用点を持つ新しい治療標的になり、糖尿病の根治療法に道を拓くことができる。		
3. 共同研究期間	令和8年4月1日 ~ 令和9年3月31日		
4. 共同研究組織			
氏名	所属等	職名等	役割分担
(研究代表者) 合田 亘人	早稲田大学理工学術院	教授・博士(医学)・ 1997年3月	研究の総括
(分担研究者)	早稲田大学先進理工学 研究科	修士2年	実験の遂行
清水 千陽	同上	修士1年	同上
多田 匠吾	同上	同上	同上
齋藤美佳	同上		
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝疾患医科学	氏名 白川 純

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

6. 共同研究計画

本共同研究では、ニューレグリン 1 を標的とした膵β細胞の増殖活性化に基づく 2 型糖尿病に対する新しい治療戦略の確立を目指している。具体的には、将来のヒト臨床応用を見据え、ニューレグリン 1 を標的とした抗体類似タンパク質医薬品ヒト IgG 融合ニューレグリン 1 の開発に取り組み、その糖尿病改善効果を分子レベルで検証することを目的としている。

今年度は、以下の実験計画を立案し、研究に取り組んだ。

1. 正常食投与マウスにおけるヒト IgG 融合ニューレグリン 1 タンパク質の短期投与による in vivo 評価
2. 食餌誘導性 2 型糖尿病マウスにおけるヒト IgG 融合ニューレグリン 1 タンパク質の長期投与による in vivo 評価
3. 正常食投与マウスにおけるヒト IgG 融合ニューレグリン 1 タンパク質の長期投与による in vivo 評価

これらの計画を介して、ニューレグリン 1 タンパク質が示す抗糖尿病作用を明らかにする。

7. 共同研究の成果

1. 正常食投与マウスにおけるヒト IgG 融合ニューレグリン 1 タンパク質の短期投与による in vivo 評価

昨年度の培養細胞を用いた解析結果から、IgG の Fc 領域とニューレグリン 1 タンパク質を繋ぐ G4S リンカーの繰り返し数によるシグナル伝達に大きな変化が認められなかったことから、リンカー数 0 と 3 の 2 つの融合タンパク質を用いて、正常食投与マウス(雄マウス、C57BL/6)に対する 4 週間投与の影響を解析した。投与方法は、グラム体重当たり 100 ng で週 1 あるいは 2 回の腹腔内投与を採用した。その結果、どの条件の投与によっても体重変化への影響は認められなかった。しかしながら、リンカー数 3 の週 1 回投与と、週 2 回投与ではリンカー数にかかわらず、白色脂肪組織重量の増加が認められた。一方、空腹時血糖値および経口糖負荷試験ではどの投与条件でも、コントロール(IgG の Fc 領域のみの投与)群と有意な差は認められなかった。しかしながら、膵島サイズを組織学的に解析したところ、投与頻度にかかわらず、リンカー数 3 の投与群で膵島サイズの増加が認められた。細胞増殖マーカーとの共染色による更なる解析は必要だが、この結果は、培養細胞の実験とは異なり、融合ニューレグリン 1 タンパク質はマウス個体ではリンカー数に依存した膵β細胞の増殖活性化能に差がある可能性を示唆している。一方、膵島肥大が認められたにもかかわらず、空腹時血糖値および糖負荷後の耐糖能に差が認められなかった理由を明らかにする上でも、血中インスリン濃度変化を解析する必要がある。一方、膵島肥大が誘導されたにもかかわらず、正常マウスにおいて低血糖が認められなかったことは、融合ニューレグリン 1 タンパク質投与自体では重篤な血糖低下の心配はないことを示唆していると考えられた。

2. 食餌誘導性 2 型糖尿病マウスにおけるヒト IgG 融合ニューレグリン 1 タンパク質の長期投与による in vivo 評価

上述した正常食投与マウスの結果に基づき、次に 2 型糖尿病モデルマウスに対する、融合ニューレグリン 1 タンパク質の効果を検証した。具体的には、C57BL/6 の雄マウスに対して高脂質高糖質食を 15 週間投与することで 2 型糖尿病を発症させたマウスを活用した。投与方法は、高脂質高糖質食を 5 週間投与後、リンカー数 0 と 3 の融合ニューレグリン 1 タンパク質をグラム体重当たり 100 ng で週 1 回の腹腔内投与を 10 週間に亘り行った。その結果、融合ニューレグリン 1 タンパク質を 5 週間投与後から、リンカー数 3 のタンパク質投与により、変化は小さいものの体重の増加が認められた。しかしながら、正常マウスで認められた脂肪組織重量の変化は、2 型糖尿病マウスにおいてリンカー数 3 のタンパク質投与でも認められなかった。この結果は、融合ニューレグリン 1 タンパク質の今回採用した投与条件は肥満を誘導することはないことを示している。一方、空腹時血糖値および経口糖負荷試験ではリンカー数にかかわらず、コントロール群と有意な差は認められなかった。組織学的な解析は行っていないが、この結果は耐糖能の変化を誘導するほどの膵島肥大が起きていない可能性を強く示唆している。

そこで、次に投与条件を変更して解析を行った。具体的には、1 回投与量を 300ng に、また投与頻度を週 2 回、さらに 7 週間投与を行った。その結果、低容量・低頻度投与の結果と異なり、体重量の増加が有意に抑制されることが明らかになった。この結果に一致して、脂肪組織重量の有意な減少が認められた。この変化は、融合ニューレグリン 1 タンパク質の脂肪組織に対する直接的な作用の結果として捉えることができる一方で、食餌摂取量の抑制による結果の可能性も否定できない。さらに、この投与方法では空腹時血糖値には影響はなかったものの、耐糖能の大幅な改善が認められた。しかしながら、膵島サイズの解析では、い

ずれのリンカーにおいても更なる膵島肥大は誘導されないことが明らかになった。一方で、経口糖負荷試験におけるインスリン分泌能は融合ニューレグリン 1 タンパク質投与により低下していた。以上の結果より、融合ニューレグリン 1 タンパク質投与は膵β細胞を介した作用ではなく、インスリン抵抗性の改善を介した耐糖能改善効果を示すことが明らかになった。この結果は、期待した結果ではなかったが、融合タンパク質特異的な耐糖能改善作用と考えることができる。

3. 正常食投与マウスにおけるヒト IgG 融合ニューレグリン 1 タンパク質の長期投与による in vivo 評価

ヒトへの投与を見据えて、長期投与による影響の解析を行った。具体的には、C57BL/6 の雌マウスに対して、融合ニューレグリン 1 タンパク質をグラム体重当たり 100 ng で週 1 回の腹腔内投与を半年～1 年間に亘り行った。その結果、短期投与で認められた、体重や臓器重量に対する影響は、リンカー数 0 と 3 の両方でも認められなかった。リンカー数 0 の半年投与群では、解析した 6 匹中 1 匹に肺の変色が見られたが、1 年投与マウスではこの変化は認められなかった。一方、リンカー数 3 の半年投与と 1 年投与により、解析した 4 匹中 1 匹に半身不随と思われる歩行異常が認められた。現時点では、これらの異常と融合ニューレグリン 1 タンパク質の長期投与の関連性については更なる解析が必要と考える。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文
該当なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文
該当なし

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名, 開催日, 演題)
第 32 回肝細胞研究会, 2025. 7. 25,
肝臓由来分泌因子ニューレグリン 1 の発現機構解明

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)
マウス膵島細胞分離方法とその活用について情報交換を行った。